Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik München
(Vorstand: Professor Dr. Heinrich Eymer)

Die quantitative Bestimmung der Salicylsäureausscheidung im Harn bei vaginaler Verabreichung.

STANFORD UNIVERSITY
JUN
20
1938
LIBRARY

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität
München

vorgelegt von

Hermann Adam

Aus der Universitäts-Frauenklinik München
(Vorstand: Professor Dr. Heinrich Eymer)

Die quantitative Bestimmung der Salicylsäure-ausscheidung im Harn bei vaginaler Verabreichung.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität
München

vorgelegt von

Hermann Adam

Für die Überlassung des Themas und Unterstützung bei dieser Arbeit bin ich Herrn Dr. Eymer und Herrn Dr. Dietel zu grossem Dank verpflichtet.
Gleichzeitig danke ich den Luitpold-Werken, in Sonderheit Herrn Dr. Eichhorn für die liebenswürdige Beratung und das zur Arbeit zur Verfügung gestellte Laboratorium.

LITERATUR.

A. Baldoni, Archivio di farmacol. 18,151 (1914)
A. Baldoni, Ausscheidung der Salicylsäure, Archiv f. experim. Patholog. und Pharmakol. Supplementband. (1908)
Heffter, Ausscheidung der Salicylsäure, Ergebnisse d. Physiologie 4 (1905)
R. Ehrmann, Münch. med. Wochenschrift 1907, 2597.
C. Friedrichsen, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 80,235.
Gundorow, Arch. f. Dermat. u. Syph. 71,17. (1904)
A. Hefter, Experim. Pharmakologie, Band 1.
Hodara, Monatshefte f. prakt. Dermatologie 23. zit.n. Ehinger Diss. Giessen 1909.
A. Korff-Petersen, Inaug-Diss. Leipzig 1908.
Merz, Archiv d. Pharmazie 269, 1931
Sauerland, Bioch. Zeitschrift 40. 67. 1912.
Schumacher, Inaug.-Diss. Giessen 1908.
Scswenkenbecher, Engelmanns Arch. f. Physiolog. 1904,121.
H. Treber, Münch. med. Wochenschrift 1930, Nr.4.
Wolffberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 15. Nr.3-4

DIE QUANTITATIVE BESTIMMUNG DER SALICYLSÄUREAUSSCHEIDUNG IM HARN BEI VAGINALER VERABREICHUNG.

Die Salicylsäure kommt frei in geringer Menge in vielen Früchten, als Methylester im Wintergrünöl und verschiedenem Anderen vor. Dargestellt wird sie aus dem in der Weidenrinde enthaltenen Glukosid, Salicin. Der Salicylsäure kommt die chemische Formel

$C_6H_4 \begin{cases} OH \\ COOH \end{cases}$ zu.

Die synthetische Darstellung der Salicylsäure kann auf zwei Arten durchgeführt werden. Erstens nach dem Verfahren von Kolbe, welches jedoch unrentabel ist, da nur die Hälfte des angewandten Phenols in Salizylsäure umgewandelt wird. Auf die Besprechung dieser Methode kann aus diesem Grund auch verzichtet werden.

Bei der Darstellung nach Schmitt lässt sich die Gesamtmenge Phenol zur Gewinnung von Salicylsäure nutzbar machen. Man verfährt wie folgt:

Trockenes Phenolnatrium wird im Autoklaven unter Druck mit Kohlendioxyd gesättigt, wodurch phenolkohlensaures Natrium entsteht. Das phenolkohlensaure Natrium lagert sich beim Erhitzen auf 120-130 Grad C in Natriumsalicylat um. Aus diesem wird die Salicylsäure mittels Salzsäure freigemacht.

Hauptsächlich ihrem Vorkommen als Glukosid verdankt die Salicylsäure ihr rasches Eindringen in die Medizin. Sie findet reiche Anwendung in allen Gebieten derselben, da sie von der Haut und allen Schleimhäuten resorbiert wird.

Die örtliche Wirkung der Salicylsäure auf die Haut wurde bereits 1904 von Gundorow beschrieben. Sie besteht in einer starken Ätzwirkung. Weitere Beiträge zu diesem Thema lieferten in späteren Jahren Hodara und Schuhmacher.

Eine ebensolche Wirkung, d.h. Ätzwirkung, übt natürlich die Salicylsäure auch auf die Schleimhäute aus. Bringt man auf die Zunge oder Lippenschleimhaut feste Salicylsäure, so färben sich die Stellen vorübergehend weiss. (Kolbe). Im Pharynx kann es bis zur hämorrhagischen Entzündung, im Magen zu Erosionen oder Ulcerationen kommen was aus den Beobachtungen von Wolffberg hervorgeht. Auch rektal verabreichte Salicylsäure hat die gleiche Wirkung. Fürbringer beobachtete Verätzungen der Mucosa der unteren Darmabschnitte

eines Kaninchens nach einem Salicylsäureklysma. — Brennen im Schlund, Schluckbeschwerden und Erbrechen werden nach Einnehmen von Salicylsäure beobachtet. Beim Einatmen von Salicylsäurestaub tritt Niessen, bisweilen auch Husten sogar mit blutigem Auswurf auf. Die Feststellungen vor allem bezüglich des Verdauungstractus stimmen nicht in allen Fällen überein. Von ausschlaggebender Bedeutunng hierbei ist der Füllungszustand des Magens.

Die bereits geschilderte starke Ätzwirkung der Salicylsäure machte sich bei vaginaler Applikation sehr ungenehm bemerkbar, ja sie machte sie lange Zeit vollkommen unmöglich.

Erst die vom Luitpoldwerk, München inaugurierte und von Treber speziell für eine optimale Salicylsäure Konzentration angewandte Spuman- Schaum- Therapie ermöglichte eine so feine Verteilung, dass jegliche schädliche Ätzwirkung der Salicylsäure ausgeschlossen wurde. Aus einer grösseren Versuchsreihe ergab sich als optimale Konzentration 12,5%.

Was geschieht nun mit der reinen oder als Salz verabreichten Salicylsäure? Zunächst ist festzustellen, dass die Salze, sowohl im Magen durch die Salzsäure als auch auf der Haut durch die in den oberen Zellschichten befindliche Kohlensäure, gespalten werden (Schwenkenbecher]. Die Aufnahme der Salicylsäure im Blut ist nicht gleichmässig. Friedrichsen stellte sowohl bei Rinder — als auch bei Kaninchenblut fest, dass der Gehalt des Serums höher liegt, als der der Blutkörperchen. Nencki's Schüler Suck untersuchte als erster die Organe von mit Salicylsäure behandelten Tieren; er fand in allen Organen, welche von ihm vom Gefäss-System her ausgewaschen wurden, Salicylsäure. Filippi und Vinci beschäftigten sich mit der Menge der Salicylsäure in den einzelnen Organen und stellten grosse Verschiedenheiten zwischen diesen fest.

Das Verschwinden der Salicylsäure vor allem aus dem Blut ist sowohl nach der Art der Verabreichung als auch individuell verschieden. Nach intravenöser Verabreichung von Natriumsalicylat ist beim Menschen schon ¼ bis 1 Stunde nachher durch Ausschütteln keine Salicylsäure mehr im Serum zu finden, während bei Aufnahme per os dieser Nachweis von 40 Minuten bis 14 Stunden gelingt (Korff-Petersen). Mendel konnte jedoch keinen Unterschied in der Ausscheidungsgeschwindigkeit nachweisen.

Die Ausscheidung der Salicylsäure im Harn erfolgt z.T. in reiner Form, z.T. mit Glykokoll gepaart als Salicylursäure (Baldoni). Das Mengenverhältnis dieser beiden ist grossen Schwankungen sogar

beim gleichen Individuum unterworfen. Die Menge der ausgeschiéden en Salicylsäure beträgt beim Menschen durchschnittlich mehr als 50%. Auch die zur vollständigen Ausscheidung nötige Zeit ist grossen Schwankungen unterworfen. Die einmalige Gabe von 5 gr. Natriumsalicylat wird vom Menschen individuell wechselnd in 36 bis 60 Stunden ausgeschieden. Eine Verkürzung dieser Zeit gelingt durch Zufuhr von Natriumbicarbonat (Ehrmann).

Bestimmungen über die ausgeschiedenen Salicyl- und Salicylursäuremengen bei vaginaler Verabreichung von Salicylsäure liegen nicht vor. Man sieht aus dem Obigen, welche Punkte bei einer quantitativen Bestimmung der Salicylsäureausscheidung- gleich bei welcher Art der Verabreichung- zu beachten sind.

Da mir die Aufgabe gestellt war, die quantitative Ausscheidung der Salicylsäure bei vaginaler Verabreichung zu ermitteln, traf ich die folgende Versuchsanordnung.

Als Grundlage der quantitativen Bestimmung der Salicylsäure wurde eine Methode von Sauerland gewählt, welche auch den Ausgangspunkt für die Arbeit von Merz bildete „über die percutane Resorption von Alkalisalicylaten aus salbenähnlichen Zubereitungen und die quantitative Bestimmung der Salicylsäure im Harn".

Das Prinzip der Methode ist folgendes: Die ausgeschiedene Salicylsäure, die z. T. gebunden ist, wird durch eine stärkere Säure freigemacht und in ein entsprechendes Lösungsmittel übergeführt. Nun wird die Salicylsäure in das Eisensalz übergeführt, dessen Farbe eine kolorimetrische Bestimmung erlaubt.

Bei dieser Methode wird der Harn genau gemessen, mit Schwefelsäure kongosauer gemacht, mit Ammonsulfat gesättigt und mit einem Gemisch von Petroläther und Chloroform ausgeschüttelt. Die Ansäuerung ist deshalb nötig, damit alle Salicylsäure als freie Säure vorhanden ist, da sonst keine Lösung in dem organischen Lösungsmittelgemisch erfolgt. Die Sättigung mit Ammonsulfat wird vorgenommen, damit die Salicylsäure leichter in das Lösungsmittel übergeht und schliesslich wählt man ein Gemisch von Chloroform und Petroläther zur Extraktion, weil auf diese Weise der Harnfarbstoff nicht mitextrahiert wird, was bei Verwendung des die Salicylsäure viel leichter lösenden Äthers der Fall wäre. Dieser Umstand würde sich bei der kolorimetrischen Bestimmung störend bemerkbar machen. Wenn die gesamte Salicylsäure durch das organische Lösungsmittel aus dem Urin gezogen ist, so führt man letztere wieder in Wasser über und versetzt sie mit Eisenammonsulfat. Die Tiefe dér dabei

entstehenden Farbe klärt über die Menge der gefundenen Salicylsäure auf. Die genaue Bestimmung wurde mit dem Kolorimeter von Duboscq durchgeführt. Sie beruht auf dem Beer'schen Gesetz, welches besagt, dass 2 Lösungen mit demselben färbenden Stoff bei verschiedener Konzentration gleiche Färbung aufweisen, wenn sich die Schichttiefen der Lösungen umgekehrt verhalten wie die Konzentration. Man vergleicht also die Farbe einer zu bestimmenden und braucht dann nur die Zahlen in die Gleichung einzusetzen $C_x = \frac{C_1 H_1}{Hx}$

C1 ist die bekannte Konzentration der Vergleichslösung
H1 ist die gewählte Schichttiefe der Vergleichslösung
Hx die gefundene Schichttiefe der zu untersuchenden Lösung
Cx die gesuchte Konzentration der untersuchten Lösung.

Der gefundene Wert bedarf also nur noch der Umrechnung auf die gesamte Urinmenge, von welcher nur ein kleiner Teil für die Bestimmung verwendet wurde.

Für den folgenden Versuch steht eine Harnmenge von 200 ccm zur Verfügung.

100 ccm werden nach der oben beschriebenen Methode verarbeitet. Die ausgeschüttelte Salicylsäure wird mit Ferri-Ammonsulfat versetzt und auf 50 ccm aufgefüllt. Als Vergleichslösung wird eine Lösung verwendet, die in 10 ccm 0,0005 gr Salicylsäure enthält. Die Vergleichslösung wird auf Teilstrich 12 eingestellt. Bei Farbengleichheit steht die Versuchslösung auf Teilstrich 8.

Berechnung der gesuchten Salicylsäuremenge:

$$C_x = \frac{C_1 \times H_1}{H_x} = \frac{0,0005 \times 12}{8} = 0,00075$$

Umrechnung auf gleiches Volumen.

$10 : 0,00075 = 50 : x \qquad x = 0,00375$

In der verarbeiteten Menge Harn finden sich also 0,00375 gr Salicylsäure. In der gesamten Urinmenge sind demnach 0,0075 gr Salicylsäure, da 200 ccm Harn zur Verfügung standen, enthalten.

Diese Methode lässt sich aber nicht ohne weiteres zur quantitativen Bestimmung der im Harn verwandten Salicylsäure verwenden, da ein nicht geringer Teil derselben mit Glykokoll gepaart, d.h. als Salicylsäure, ausgeschieden wird. Die Menge der Salicylsäure, die als Salicylursäure ausgeschieden wird, beträgt nach Feststellungen von Baldoni beim Menschen durchschnittlich mehr als 50%, ist jedoch sogar beim einzelnen Individuum starken Schwankungen unterworfen.

Bei der Patientin B. wurde Salicylsäure im Harn bestimmt:

1. in Anlehnung an die Bestimmung von Sauerland und
2. nach vorhergehender 1½ stündiger Hydrolyse des Harns bei 100 Grad C. mit Schwefelsäure. Es wurde soviel Schwefelsäure zugesetzt, dass der Harn 20%ig an Schwefelsäure war. Hierbei wurde gefunden:

Stunde	1.	3.	7.	10.
ohne Hydrolyse	0,00275 g	0,00094 g	Spuren	0,00578 g
mit Hydrolyse	0,00525 g	0,0075 g	0,0154 g	0,026 g

Wie man sieht, ist Hydrolyse des Harns unbedingt erforderlich, denn nur so kann man auch die Salicylursäure mit erfassen.

Da oft nur geringe Mengen Harn zur Verfügung standen, wurden einige Änderungen in der von Sauerland angegebenen Methode getroffen. So wurde als Vergleichsharn ein vor der Einlage des Salicylsäurespuman entnommener und auf Salicylsäurefreiheit untersuchter Harn mit einer bekannten Menge Salicylsäure versetzt und nicht wie Sauerland angibt, zu dem salicylsäurehaltigen Harn noch Salicylsäure zugefügt.

Ausserdem ergibt sich eine kleine Abweichung als günstig: nämlich Ammonsulfat nicht bis zur Sättigung zuzugeben, sondern nur bis 80% der Sättigung, da hierdurch ein Verstopfen des zum Ausschütteln der Salicylsäure benützten Scheidetrichters vermieden wird. Ein Einfluss auf die Löslichkeit der Salicylsäure in dem organischen Lösungsmittel machte sich nicht bemerkbar.

Um die Brauchbarkeit der so abgeänderten Methode zu kontrollieren und um festzustellen, ob und wieviel Salicylsäure bei 1½stündigem Kochen in 20% Schwefelsäure bei 100 Grad C zerstört wurde, waren folgende Versuche nötig:

1.) Bestimmunng der Salicylsäure in einem mit einer bekannten Menge Salicylsäure beschickten Harn. Bei der kolorimetrischen Bestimmung wurde als Vergleichslösung eine reine Salicylsäurelösung verwandt. Bei einem Fall wurden 94,0%, bei einem zweiten 97,5% gefunden.

50 ccm auf Salicylsäurefreiheit geprüfter Harn werden mit 0,1 gr Salicylsäure versetzt und wie oben beschrieben weiter behandelt. Die mit Ferriammonsulfat versetzte Salicylsäure wird auf 25 ccm aufgefüllt und verglichen mit einer Lösung die 0,0005 gr Salicylsäure in 10 ccm enthält. Die Vergleichslösung wurde auf Teilstrich 12 einge-

stellt und bei Farbengleichheit stand dann die gesuchte Lösung auf Teilstrich 16.

Umrechnung auf gleiches Volumen:

$$25 : 16 = 10 : x$$

$$x = \frac{160}{25} = 6{,}4$$

Berechnung der gesuchten Salicylsäuremenge:

$$C_x = \frac{C1 \times H_1}{H_x} = \frac{0{,}0005 \times 12}{6{,}4} = 0{,}094$$ (94% der zugesetzten Menge)

Bei der 2. Kontrollbestimmung wurden 0,2 gr Salicylsäure derselben Menge Harn zugesetzt. Bei Farbengleichheit stand die gesuchte Lösung auf Teilstrich 7,7.

Umrechnnung auf gleiches Volumen:

$$25 : 7{,}7 = 10 : x \; ; \qquad x = 3{,}08$$

Berechnung der gesuchten Salicylsäuremenge:

$$C_x = \frac{0{,}0005 \times 12}{3{,}08} = 0{,}195$$ (97,5 v. H. der zugesetzten Menge)

Die Bestimmungsmethode arbeitet also durchschnittlich mit einem Fehler von etwa 5%.

2.) Der Harn wurde mit einer bestimmten Menge Salicylsäure versetzt und soviel Schwefelsäure hinzugefügt, dass der Harn 20% an Schwefelsäure war. Dieser Harn wurde eine und auch 1½ Stunden hydrolysiert und wir erhielten folgende Werte: 50 ccm Harn werden mit 12,5 ccm conc. Schwefelsäure versetzt, sodass der Harn 20% an Schwefelsäure ist, und 0,001 g Salicylsäure 1 Stunde hydrolysiert. Die Vergleichslösung wird auf Teilstrich 15 eingestellt, sie enthält 0,001 gr Salicylsäure auf 20ccm, die gesuchte Lösung steht auf 19,1; aufgefüllt wurde auf 25 ccm.

Umrechnung auf gleiches Volumen:

$$25 : 19{,}1 = 20 : x \; ; \qquad x = 15{,}3.$$

Berechnung der gesuchten Salicylsäuremenge:

$$C_x = \frac{0{,}001 \times 15{,}0}{15.3} = 0{,}00098.$$

Bei einem nochmaligen Versuch, bei dem jedoch 1½ Stunden hydrolysiert wurde, ist der Ansatz wie oben. Es wird 15,4 abgelesen, aufgefüllt wurde auf 20,0 ccm.

$$C_x = \frac{0{,}0001 \times 15{,}0}{15{,}4} = 0{,}000975.$$

Die Versuche zeigen, dass durch die Hydrolyse mit Schwefelsäure die Salicylsäure auch nach 1½ Stunden noch nicht zerstört ist.

Es musste nun noch eine dritte Kontrollreihe angesetzt werden, welche zeigen sollte, wielange die Hydrolyse ausgedehnt werden musste, um sicher alle Salicylursäure zu spalten.

Es wurde der Harn der Patientin Sch. 1½ Stunden bei Gegenwart

von 20% Schwefelsäure hydrolysiert, ausgeschüttelt und nochmals hydrolysiert. Es konnte bei dem abermaligen Ausschütteln keine Salicylsäure mehr gefunden werden. Hiernach zeigt es sich, dass nach 1½ Stunden die Hydrolyse sicher beendet ist.

In der Klinik waren folgende Manipulationen nötig: Die Patientin wurde katheterisiert, anschliessend ein Salicylsäurespuman, enthaltend 250 mg Salicylsäure und ein Wattetampon eingelegt. Letzterer wurde eingeführt, um ein Abfliessen des gebildeten Schaumes und somit der Salicylsäure zu vermeiden. Nun wurde in jeweils variierten Abständen katheterisiert. Dies geschah, um sicher zu vermeiden, dass etwa neben dem Tampon hervorquellende oder vom Tampon selbst aufgenommene Salicylsäure mit abgeschwemmt wurde. Nach der 8. bis 10. Stunde wurde der Tampon entfernt und entweder die Vagina ausgespült oder ausgewischt. Der Urin wurde dann weiter bis zur 24. Stunde gesammelt.

Es wurden auch Salicylsäurebestimmungen im Scheidenspülwasser sowie Waschwasser des Tampons durchgeführt, um genau zu sehen, welche Salicylsäuremengen tatsächlich resorbiert worden waren.

Auf die quantitative Bestimmung im Spülwasser musste schliesslich verzichtet werden, da sich herausstellte, dass auch bei sofortigem Spülen nur verhältnismässig wenig Salicylsäure wiedergefunden wurde. Eine Viertelstunde nach der Einlage wurde die Scheide gespült und nur 57% der eingelegten Salicylsäure wiedergefunden.

Es galt nun zu klären, was mit der übrigen Salicylsäure geschah.

Im Tampon wurden wiederholt etwa 20 mgr, einmal sogar 86 mgr Salicylsäure gefunden. Es erschien deshalb empfehlenswert, einmal der Schleimhaut alle Salicylsäure anzubieten und deshalb einen Wattetampon mit Guttapercha umhüllt einzulegen, aber auch hier war das Ergebnis nicht besser. Es ist also anzunehmen, dass, obwohl mit grossen Mengen Wasser gespült wurde, die Salicylsäure in den Falten und Nischen der Scheide verbleibt. Für das Laboratorium ergab sich auf Grund der Voruntersuchungen als genaue Methode für den Einzelfall folgende:

50 ccm Harn werden mit 12,5 ccm conc. Schwefelsäure versetzt und 1½ Stunden am Rückflusskühler gekocht. Der Rückflusskühler wird mit wenig heissem Wasser ausgespült, um event. in dem Kühler abgeschiedene Salicylsäure zurückzuspülen. Nach dem Erkalten des Harns werden 35 gr pulverisiertes, reinstes Ammonsulfat zugegeben. Der Harn wird jetzt in einen Scheidetrichter übergeführt und mit ca. 10 ccm Petroläther- Chloroformgemisch 3:2 gründlich durchge-

schüttelt. Nachdem sich die Flüssigkeiten wieder getrennt haben, wird der Harn durch den Hahn in das alte Gefäss zurückgebracht. Das Petroläther- Chloroformgemisch jedoch wird durch die obere Öffnung des Scheidetrichters in ein Becherglas abgegossen. Dieses Ausschütteln wird solange wiederholt, bis eine Probe des Petroläther-Chloroformgemisches mit Ferriammonsulfatlösung geschüttelt, keine Färbung mehr zeigt, was ungefähr nach 15 maligem Ausschütteln der Fall ist. Tritt jedoch, was häufig der Fall ist, beim Ausschütteln eine Emulsion auf, so ist öfteres Ausschütteln erforderlich.

Da bei der darauffolgenden Rückführung der Salicylsäure in Wasser ein zu grosses Volumen des Petroläther- Chloroformgemisches störend wirkt, ist ein Eindampfen desselben auf einem Wasserbad bis auf etwa 10 ccm zu empfehlen. Man gibt das eingedampfte Gemisch in einen kleinen Scheidetrichter und spült das Becherglas mit ca. 50 ccm Petroläther- Chloroformgemisch quantitativ aus In den Scheidetrichter gibt man gleichzeitig 8 ccm Wasser, dem 4 bis 5 Tropfen Eisen-Ammonsulfat (2%) zugesetzt sind. Wenn anzunehmen ist, dass wenig Salicylsäure vorhanden ist, sind auch entsprechend geringere Mengen Wasser und Eisen-Ammonsulfat anzuwenden. Beim Schütteln tritt eine violette Färbung der wässerigen Lösung auf. Das Ausschütteln wird so oft wiederholt, bis sich keine Färbung der wässerigen Lösung mehr zeigt. Die vereinigten wässerigen Auszüge werden in einem Messkolben, dessen Grösse sich nach der Menge der Salicylsäure, d.h. der Tiefe der Farbe richtet, quantitativ übergeführt. Die Intensität der Färbung sollte nicht viel unter dem Farbton der Vergleichslösung liegen, da sonst die kolorimetrische Bestimmung darunter leidet.

Zur kolorimetrischen Bestimmung verwendet man einen auf Salicylsäurefreiheit geprüften Vergleichsharn derselben Patientin, dem man 1 mgr Salicylsäure in Lösung zugesetzt hat und der den ganzen Weg mit durchgeht. Die Vergleichslösung stellt man auf eine bestimmte Höhe z.B. auf Teilstrich 15,0 ein, die gesuchte Lösung wird auf Farbengleichheit eingestellt. Die Einstellung des Kolorimeters wird nun auf gleiche Volumina umgerechnet.

Aus der angegebenen Formel $C_x = \frac{C_1 \times H_1}{H_x}$ lässt sich die Menge der Salicylsäure in einer der Vergleichslösung entsprechenden Menge Harn berechnen. Nun kommt nur noch die Umrechnung auf die gesamte Harnmenge, welche dem Ausgangsharn für diesen Versuch entnommen wurde.

Es wurden 8 Versuche angestellt, welche mit kurzen Krankengeschichten jetzt folgen.

Fall 1. Die Anamnese ist belanglos. Die gynäkologische Untersuchung der Patientin ergibt: Scheide ziemlich eng, ganz wenig gelbliches Sekret, Uterus antevertiert- flektiert. Rechte Adnexe o. B.. Linkes Ovar etwas verdickt, druckschmerzhaft.
Diagnose: Adnexreizung.

Behandelt wurde Pat. B. vorher mit Solebädern und Diathermie.

Stunden	1	3	7	10
ausgeschiedene Harnmenge in ccm.	220	105	285	240
aufgefüllt	25	50	50	100
kolorimetriert	15,8	10,5	13,9	13,9
Salicylsäuremenge für den entsprechenden Gesamtharn in gr.	0,00525	0,0075	0,0154	0,026

Die Vergleichslösung enthielt ½ mgr. Salicylsäure in 10 ccm Harn; das Kolorimeter wurde auf 15,0 eingestellt.

Fall 2: Aus der Anamnese ist nur die Appendektomie erwähnenswert. Die gynäkologische Untersuchung der Pat. S. ergibt: Scheide mittelweit, stärkeren, schwach gelblichen Fluor, rechte Adnexe etwas dicker als linke. kein Druckschmerz, keine akut entzündlichen Erscheinungen.
Diagnose: Verwachsungsbeschwerden nach Appendektomie.
Pat. S. wurde konservativ und zwar mit Bettruhe und Diathermie behan delt.

Stunden	1	3	5	6	9
ausgeschiedene Harnmenge in ccm	290	130	145	105	110
aufgefüllt	—	200	100	100	100
kolorimetriert	—	11,7	7,9	11,3	9,9
Salicylsäuremenge für den entsprechenden Gesamtharn in gr.	etwa 0,0005	0,0342	0,0283	0,0144	0,0172

Die Vergleichslösung enthielt 1 mgr. Salicylsäure in 20 ccm Harn; das Kolorimeter wurde auf 15,4 eingestellt.

Der Harn wurde in einzelnen Portionen noch bis zur 45. Stunde gesammelt. Die Bestimmungen zeigten nur geringe Spuren, welche nicht mehr messbar waren. Man kann für die Gesamtmenge des Harns von der 9. Stunde an etwa 3 mgr in Rechnung bringen. Man ersieht also hieraus, dass die Ausscheidung der Salicylsäure wenigstens in diesem Fall, wo der Tampon nach der 8. Stunde entfernt wurde, in der Hauptsache bis zur 9. Stunde beendet ist. Über welche Zeit sich die Ausscheidung der Salicylsäure in den oben erwähnten geringen Spuren ausdehnen kann, hat Ehrmann bereits 1907 beschrieben. Er schreibt, dass individuell wechselnd 36, manchmal sogar 60 Stunden, Salicylsäure in diesen geringen Mengen nachweisbar ist.

Fall 3 : Anamnese o.B.

Die gynäkologische Untersuchung der Pat. A. ergibt: Scheide mittelweit, etwa faustgrosser, empfindlicher Adnextumor links, rechts Adnexitis, leichte parametrane Beteiligung, Kolpitis, starker Fluor.

Stunden	1	3	5	6	8	18
ausgeschiedene Harnmenge in ccm	36	115	65	80	95	120
aufgefüllt	11	200	200	250	200	50
kolorimetriert	20,3	13,0	11,0	17,0	14.0	11,5
Salicylsäueremenge für den entsprechenden Gesamtharn in gr.	0,00052	0,02654	0,0177	0,0174	0,0203	0,00784

Die Vergleichslösung enthielt 1 mgr. Salicylsäure in 20 ccm Harn; das Kolorimeter wurde auf 15,0 eingestellt.

Fall 4 : Anamnese o. B.

Die gynäkologische Untersuchung der Pat. P. ergibt: Scheide etwas weit, Corpus uteri antevertiert- flektiert, relativ klein, beweglich. Linkes Parametrium druckempfindlich, etwas verkürzt, rechtes Parametrium frei. Reichlich gelblicher Fluor.

Stunden	1½	4	6	7	9	20
ausgeschiedene Harnmenge in ccm	225	130	120	70	115	250
aufgefüllt	20	100	100	100	100	50

kolorimetriert	14,0	13,0	10,0	9,9	13,2	8,3
Salicylsäuremenge für den entsprechenden Gesamtharn in gr.	0,00043	0,0150	0,0180	0,0106	0,0131	0,0226

Die Vergleichslösung enthielt 1 mgr Salicylsäure in 20 ccm Harn, das Kolorimeter wurde auf 15,0 eingestellt.

Fall 5 : Anamnese o. B.

Die gynäkolagische Untersuchung der Pat. E. ergibt: Doppelseitige Retensionscystenbildung, Hyperplasia uteri, keine entzündlichen Erscheinungen, rein glasiger Fluor, offenbar durch Übersekretion.

Stunden	4	6	10	20
ausgeschiedene Harnmenge in ccm	140	95	170	180
aufgefüllt	100	100	50	5,0
kolorimetriert	13,8	15,1	7,5	17,0
Salicylsäuremenge für den entsprechenden Gesamtharn in gr.	0.0152	0,00944	0.0170	0,0008

Die Vergleichslösung enthielt 1 mgr Salicylsäure in 20 ccm Harn; das Kolorimeter wurde auf 15,0 eingestellt.

Fall 6 : Anamnese o. B.

Die gynäkologische Untersuchung der Pat. H. ergibt: Äusseres Genitale wenig gerötet. Scheide mittelweit, reichlich gelblicher Fluor, Uterus antevertiert- flektiert, Erosio simplex.

Stunden	1	3	5	6	10
ausgeschiedene Harnmenge in ccm	31	100	80	25	266
aufgefüllt	10	50	200	100	100
kolorimetriert	36,0	12,8	15,0	11,3	11,1
Salicylsäuremenge für den entsprechenden Gesamtharn in gr.	0,00021	0,00586	0,0160	0,00564	0,03594

Die Vergleichslösung enthielt 1 mgr Salicylsäure in 20 ccm Harn; das Kolorimeter wurde auf 15,0 eingestellt.

Fall 7 : Anamnese o. B.

Die gynäkologische Untersuchung der Pat. H. ergibt: Scheide

etwas eng. Starker, gelblich-weisser Fluor. Rechts vom Uterus ein entzündlicher Adnextumor von klein Apfelgrösse, der schmerzhaft ist und beweglich.

Stunden	2	4	7	10	24
ausgeschiedene Harnmenge in ccm	130	150	140	330	365
aufgefüllt	25	50	200	100	50
kolorimetriert	10,5	6,5	11,8	18,8	15,5
Salicylsäuremenge für den entsprechenden Gesamtharn in gr.	0,00464	0,01730	0,03559	0,02630	0,00177

Die Vergleichslösung enthielt 1 mgr Salicylsäure in 20 ccm Harn; das Kolorimeter wurde auf 15,0 eingestellt.

Fall 8 : Anamnese: 1931 Operation wegen Bauchfellentzündung mit Entfernung von Appendix, linkem Ovar und einer Geschwulst. Seit einigen Wochen Schmerzen und gelblicher Ausfluss. Die gynäkologische Untersuchung der Pat. B. ergibt: Uterus sinistrotorquiert, antevertiert- flektiert, beweglich, d.h. bei der Dextroversion besteht eine geringe Einschränkung durch den Zug an den linken Adnexen. Im übrigen Adnexe frei. Linker Tubenwinkel etwas verdickt. Salpingitis.

Stunden	2	4	7	10	24
ausgeschiedene Harnmenge in ccm	160	100	150	100	215
aufgefüllt	25	100	200	50	20
kolorimetriert	9,9	9,2	10,4	7,0	11,5
Salicylsäuremenge für den entsprechenden Gesamtharn in gr.	0,0061	0,0163	0,04325	0,01072	0,00559

Die Vergleichslösung enthielt 1 mgr Salicylsäure in 20 ccm Harn; das Kolorimeter wurde auf 15,0 eingestellt.

Tabellarische Zusammenstellung.

Fall	Stunden	Urinmenge ccm	Gesamtmenge an Salicylsäure	Fluor	Entzündung	Tumor
I.	10	850	0,05415	—	—	—
II.	9	780	0,0946	+	—	—
III.	8	391	0,0825	++	+	+
IV.	9	670	0,0571	+	?	—
V.	10	405	0,0416	—	—	—
VI.	10	502	0,0636	+	+	—
VII.	10	750	0,0838	++	?	+
VIII.	10	510	0,0764	+	?	—

Wie aus der Zusammenstellung hervorgeht, werden Salicylsäuremengen von 0,0416 bis zu 0,0946 gr bei einer Einlage von 0,25 gr ausgeschieden. Die Urinmengen haben auf die ausgeschiedenen Salicylsäuremengen keinen Einfluss. Die ausgeschiedene Salicylsäuremenge scheint sich vielmehr nach der Menge des bestehenden Fluors und der Stärke der entzündlichen Erscheinungen zu richten. In wie weit die Ätzwirkung der Salicylsäure auf die weitere Resorption Einfluss hat, lässt sich aus dieser Versuchsreihe nicht ersehen. Es kann nur eines festgestellt werden dass die entzündliche Hyperämie und ein starker Fluor die Resorption begünstigt, wie besonders deutlich aus Fall 1 und 3 ersichtlich ist. Ein Fall dieser Versuchsreihe (Fall 2) entspricht dieser Vermutung nicht. Welchen Einfluss Art und Menge des Fluors zahlenmässig auf die Resorption ausüben, bleibt weiteren Arbeiten vorbehalten.

Man ersieht also aus den Versuchen, dass die Menge der ausgeschiedenen Salicylsäure in den einzelnen Zeitabschnitten individuell ganz verschieden ist. Einheitlich lässt sich dagegen feststellen, dass die Ausscheidung der Hauptmenge der Salicylsäure nach der 10.Std. beendet ist, obwohl, wie aus den Vorversuchen zu entnehmen ist, auch nach Entfernung des Tampons und einer Scheidenspülung noch Salicylsäure in der Scheide verbleibt.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Als Aufgabe war gestellt, die quantitative Ausscheidung der Salicylsäure im Harn bei vaginaler Verabreichung zu bestimmen.
2. Die Methode von Sauerland wurde zu diesem Zweck umgearbeitet.
3. Es wurde Spuman mit 250 mgr Salicylsäure als Einlage verwendet.
4. Es wurde dabei festgestellt, dass im Harn eine grosse Menge Salicylsäure ausgeschieden wird. Die Höhe der Ausscheidung ist von verschiedenen Faktoren abhängig und wechselt individuell stark.

LEBENSLAUF.

Ich wurde am 9. Mai 1908 als Sohn des 1931 verstorbenen Obermedizinalrat Dr. August Adam in Regensburg geboren. Von 1914-1918 besuchte ich in Wöllershof/Obpf. die Volksschule, von 1918-1920 die Realschule in Oschatz/Sachsen, von 1920-28 die Oberrealschule in Regensburg. 1928 begann ich in München das Studium der Medizin und legte hier auch 1931 die ärztliche Vorprüfung und Dezember 1933 die ärztliche Staatsprüfung ab. Vom 1.1.34 bis 31.12.34 als Med.-Praktikant an der II. medizinischen Klinik und an der Universitätsfrauenklinik München; vom 1.1.35 bis 30.10.35 als Assistent und Vertreter bei einem praktischen Arzt in Ulm/D.; seit 1.11.35 als Assistent am Stadtkrankenhaus Oschatz/Sa.